

Patomechanizmy powstawania zaburzeń rytmu serca

KRZYSZTOF SZYDŁO

ANATOMIA I FIZJOLOGIA UKŁADU BODŹCOTWÓRCZO-PRZEWODZĄCEGO

Rozważania na temat genezy zaburzeń rytmu serca należy poprzedzić krótkim przypomnieniem budowy anatomicznej układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca oraz rządzących nim podstawowych zasad fizjologicznych. Będzie to przydatne w zrozumieniu wielu patomechanizmów zaburzeń rytmu serca oraz zaburzeń przewodzenia.

Nadawcą rytmu w warunkach fizjologicznych jest węzeł zatokowy (określany również jako węzeł zatokowo-przedsionkowy lub węzeł Keitha-Flacka). Jest to wrzecionowata struktura położona podnasierdziowo, w bruzdzie granicznej, w obszarze pomiędzy żyłą główną górną i prawym przedsionkiem, z grubszą częścią głowową, zwężającą się w kierunku doogonowym. Węzeł zatokowy unaczyniony jest częściej przez prawą tętnicę wieńcową (55-60%), rzadziej przez tętnicę okalającą (40-45%). Komórkami rozrusznikowymi są komórki wrzecionowate i gwiaździste, w których powstaje prąd I_p , aktywowany wskutek hiperpolaryzacji błony komórkowej. Węzeł zatokowy jest strukturą bardzo mocno unerwioną przez włókna cholinergiczne i pozazwojowe włókna adrenergiczne, neuroprzekazniki oddziałują za pośrednictwem receptorów muskarynowych oraz adrenergicznych β_1 i β_2 . Aktywacja włókien cholinergicznych, głównie przez receptor muskarynowy M2, aktywuje kanały potasowe zależne od acetylocholinyl i adenyzy, powodując hiperpolaryzację błony komórkowej i tym samym zwolnienie spoczynkowej depolaryzacji (ujemny efekt chronotropowy). Pobudzenie receptorów adrenergicznych powoduje aktywację kanałów wapniowych Ca_L oraz kanału I_f i wywołuje to efekt chronotropowy dodatni.

Pobudzenie opuszczające węzeł zatokowy jest, mówiąc najprościej, wypadkową aktywacji poszczególnych komórek rozrusznikowych. Może ono powstać w jednym miejscu węzła lub stanowić połączenie kilku fal pochodzących z odległych miejsc. Dalsze przewodzenie w obrębie przedsionków oraz w kierunku węzła przedsionkowo-komorowego odbywa się przez wyodrębnione struktury, choć jest kwestią dyskusyjną, czy faktycznie odbywa się jedynie wzdłuż tych struktur. Wyodrębniono szlak międzywęzłowy przedni, środkowy oraz tylny, a przewodzenie w kierunku lewego przedsionka przypisuje się pęczkowi mięśniowemu nazywanemu wiązką Bachmanna. Należy podkreślić, że wymienione struktury nie różnią się histologicznie od pozostałego mięśnia przedsionków, szybsze przewodzenie związane jest raczej z ich geometrią i orientacją przestrzenną.

Kolejną dość złożoną strukturą jest łącze przedsionkowo-komorowe (AVJ - AV junction), zbudowane z centralnie położonej części zbitej, otoczonej przez komórki strefy przejściowej, a przedłużeniem doogonowym jest pęczek Hisa. Unaczynienie węzła AV najczęściej (85-90%) pochodzi od prawej tętnicy wieńcowej. Jest to bogato unerwiona struktura. Pobudzenie nerwu błędnego wskutek aktywacji

kanałów potasowych zależnych od acetylocholiny i adenozyiny ($I_{K(Ach,Ado)}$), powodując hiperpolaryzację komórek węzła AV, wywołuje efekt dromotropowy ujemny. Z kolei stymulacja adrenergiczna wskutek aktywacji kanałów wapniowych typu L (I_{Ca-L}) przyspiesza przewodzenie (efekt dromotropowy dodatni). Pęczek Hisa, stanowiący przedłużenie części zbitnej węzła AV, przebiega w części błoniastej przegrody międzykomorowej. Jest to obszar ukrwiony przez dwie tętnice: zstępującą przednią i tylną, dzięki czemu jest dość odporny na niedokrwienie. W miejscu, gdzie część błoniasta przegrody międzykomorowej przechodzi w część mięśniową, pęczek Hisa dzieli się na dwie odnogi: lewą i prawą. Prawa jako nierozgałęziająca się struktura biegnie śródmięśniowo w kierunku koniuszka serca. Lewa odnoga ma dość skomplikowaną i bardzo zmienną topografię, jednak stosuje się najbardziej użyteczny elektrokardiograficznie podział na wiązkę przednią i tylną. Końcowym fragmentem obu odnóg są włókna Purkinjgo, wnikające odsierdziowo w mięsień sercowy na około $\frac{1}{3}$ jego grubości.

CZYNNOŚĆ ELEKTRYCZNA KOMÓRKI – PODSTAWOWE ZASADY ELEKTROFIZJOLOGII

Podłożem aktywności elektrycznej komórki jest wędrówka jonów, głównie sodowych, potasowych, wapniowych oraz chlorkowych, w poprzek błony komórkowej. Różne stężenia jonów i tym samym ładunki elektryczne wytwarzają potencjał przezbłonowy. Jego zmiany odpowiadają zarówno za generowanie pobudzenia, jak i jego propagację. Przemieszczanie się jonów nie jest przypadkowe, może odbywać się zgodnie z różnicą stężeń lub w sposób czynny, wspomagany energetycznie, niezależnie od tej różnicy. Wędrówką jonów zawiadują wyspecjalizowane struktury białkowe błony komórkowej: pompy jonowe, wymienniki oraz kanały jonowe (tab. 1). Pompy jonowe to kompleksy białkowe, w których transport jonów odbywa się przy współudziale energii pochodzącej z rozpadu ATP. Należą do nich pompa sodowo-potasowa, pompa wapniowa siateczki sarkoplazmatycznej oraz pompa wapniowa błony komórkowej miocytu. Wymienniki działają zgodnie z różnicą stężeń transportowanych jonów (należą do nich wymiennik sól-wapń i wymiennik sól-proton). Najliczniejszą grupę stanowią kanały jonowe. Zrozumienie ich działania stanowi podstawę rozważań o potencjale czynnościowym. Po pierwsze, kanały jonowe mogą być wybiórcze: sodowe, potasowe, wapniowe lub chlorkowe, oraz nieselektywne, jak kanał I_r . Po drugie, mają różny mechanizm aktywacji. Wiele z nich jest zależnych od chwilowego potencjału elektrycznego komórki. Należą do nich kanały: sodowy (I_{Na}), wapniowe (I_{Ca-L} oraz I_{Ca-T}) i cała gama potasowych (I_K , I_{Kr} , I_{Kto} , I_{K1}). Aktywacja może być również czysto chemiczna, na przykład kanały potasowe aktywowane przez acetylocholinę lub ATP ($I_{K(Ach)}$, $I_{K(ATP)}$) lub wapniowe związane z receptorem rianodynowym.

Ważną cechą kanałów jonowych są ich trzy stany czynnościowe (ryc. 1). Wyjściowo jest to stan spoczynku, kiedy kanał jest zamknięty, ale gotowy do podjęcia czynności. W chwili, gdy potencjał błony komórkowej osiągnie wartość progową dla danego kanału jonowego, zaczyna się jego aktywacja. Kończy się ona, gdy potencjał komórki spadnie poniżej wartości progowej dla danego kanału. Ulega on zamknięciu, ale nie oznacza to, że może w dowolnej chwili podjąć ponownie czynność. Teraz znajduje się w stanie inaktywacji. Czas, w jakim kanał jonowy powróci do formy spoczynkowej i będzie gotowy do ponownego podjęcia funkcji, zależy od wielu czynników, m.in. od stopnia i czasu trwania depolaryzacji błony komórkowej. Opisany mechanizm regulacji funkcji kanałów jonowych jest określane jako bramkowanie napięciem. Reasumując: kanał jonowy może znajdować się w stanie spoczynku, kiedy nie przewodzi jonów, ale odpowiedni bodziec może go aktywować; może być aktywny, kiedy przewodzi jony; a następnie staje się nieaktywny, czyli nie tylko nie przewodzi jonów, ale również żaden bodziec nie może go aktywować. W arytmologii można spotkać się z dwoma podstawowymi dysfunkcjami opisanych kanałów jonowych. Po pierwsze, ich nieprawidłowe działanie może być uwarunkowane defektem genetycznym lub spowodowane na przykład przez niedokrwienie mięśnia sercowego. Przeważnie zmniejszenie stopnia depolaryzacji spoczynkowej, obserwowane w czasie niedokrwienia, prowadzi do upośledzenia funkcji szybkich kanałów sodowych, ale nie upośledza czynności innych kanałów,

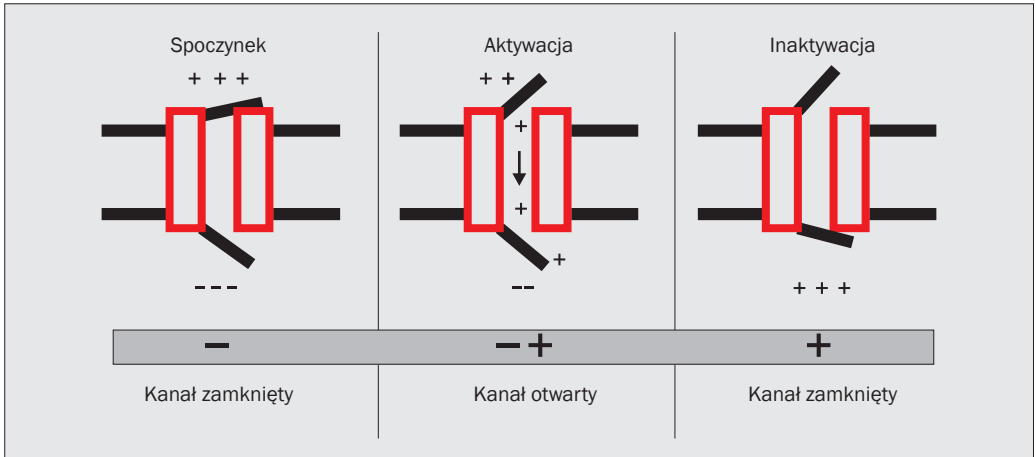
Tabela 1. Podstawowe prądy jonowe kardiomiocytu i ich funkcje

| Nazwa | Podstawowe funkcje | Leki i substancje blokujące czynność |
|---|--|---|
| Kanały jonowe | | |
| I_{Na} | Faza 0 potencjału czynnościowego | |
| I_{Ca-L} | Kanał wapniowy typu L (long-lasting) – faza 0 potencjału czynnościowego, tworzenie plateau, propagacja impulsu | Antagoniści wapnia (werapamil, diltiazem) |
| I_{Ca-T} | Kanał wapniowy typu T (transient current) – początkowe fazy depolaryzacji | |
| I_f | Niewybiórczy (Na i K) prąd aktywowany hiperpolaryzacją, faza 4 potencjału czynnościowego | Iwabradyna |
| $I_{K(ur)}$ | Bardzo szybki kanał, krótko działający, początkowa faza depolaryzacji | |
| $I_{to} (I_{to1})$ | Prąd wypływu, faza 1 potencjału czynnościowego, określa jej czas trwania | Famprydyna |
| I_{Kr} | Szybki prąd wypływu, określa czas trwania potencjału czynnościowego | Dofetylid, sotalol |
| I_{Ks} | Wolny prąd wypływu, określa czas trwania potencjału czynnościowego | |
| $I_{Cl} (I_{to2})$ | Przejściowy prąd wypływu razem z jonami chlorkowymi, aktywowany przez wzrost stężenia jonów Ca | |
| $I_{K, ATP}$ | Niezależny od czasu prąd wypływu, powoduje skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego, aktywowany spadkiem wewnątrzkomórkowego stężenia ATP (podczas niedokrwienia) | Pochodne sulfonilomocznika (glibenklamid) |
| $I_{Na/Ca}$ | Kierunek przepływu jonów zależy od potencjału błonowego i stężenia jonów | |
| $I_{Na/K}$ | Prąd wypływu Na zależny od ATP-azy | Glikozydy nasercowe |
| Wymienniki jonowe neutralne elektrycznie | | |
| Ca ATP-aza | Transport jonów Ca na zewnątrz | |
| Na/H | Wymiana wewnątrzkomórkowego H na zewnątrzkomórkowy Na | |
| Cl-HCO ₃ | Wymiana wewnątrzkomórkowego HCO ₃ na zewnątrzkomórkowy Cl | |

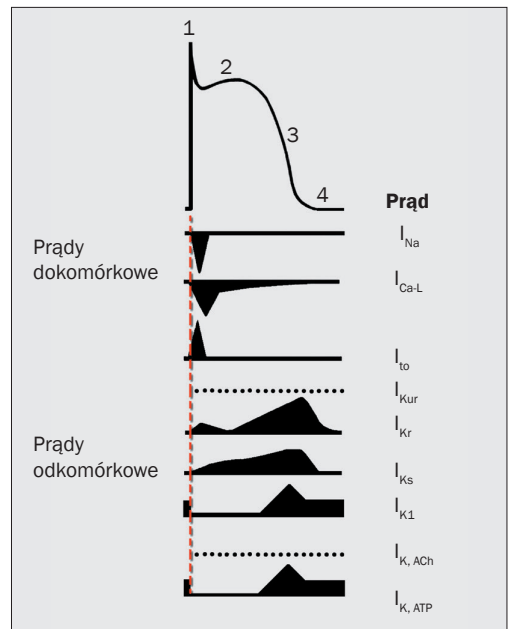
na przykład wapniowych typu L, które podejmują funkcję już przy potencjale -50 mV. Ma to znaczenie w powstawaniu na przykład wczesnych potencjałów następczych. Wymienione kanały jonowe, wymienniki oraz pompy jonowe mają ściśle określoną rolę w kształtowaniu potencjału czynnościowego komórek mięśnia sercowego oraz układu bodźcotwórczo-przewodzącego (ryc. 2).

Potencjał czynnościowy komórki

Każda komórka, zarówno mięśnia sercowego, jak i układu bodźcotwórczo-przewodzącego, ma określony potencjał spoczynkowy. Jest to różnica potencjałów elektrycznych pomiędzy wnętrzem komórki a jej otoczeniem. Potencjał spoczynkowy to różnica pomiędzy stężeniami jonów po obu stronach błony komórkowej, co wynika głównie ze zróżnicowanej przepuszczalności dla poszczególnych jonów w stanie spoczynku. W największym stopniu zależy on od jonów potasowych, duże znaczenie w jego



Rycina 1. Schemat działania kanału jonowego. W spoczynku kanał jest zamknięty, utrzymany jest gradient przezłonowy jonów oraz ładunku. W czasie aktywacji kanał jest otwarty, co prowadzi do przepływu jonów zgodnie z różnicą ich stężenia oraz potencjału po obu stronach kanału. Zmiana potencjału po napływie jonów powoduje inaktywację kanału oraz jego zamknięcie



Rycina 2. Aktywność najważniejszych kanałów jonowych kształtujących potencjał czynnościowy. Opis kanałów jonowych podano w tabeli 1. I_{Kur} ($I_{K(ur)}$), $I_{K, ACh}$ – prąd dokomórkowy aktywowany przez pobudzenie receptorów muskarynowych typu M2

utrzymaniu ma aktywny w fazie 4 potencjału kanał I_{K1} . Wartość potencjału spoczynkowego jest niezwykle istotna, zależy od niej szybkość narastania pierwszej fazy potencjału czynnościowego, fazy 0, oraz szybkość przewodzenia stanu czynnego, czyli szybkość przewodzenia impulsu w sercu. Oznacza to, że im większe są wartości ujemne potencjału spoczynkowego, tym większa amplituda oraz szybszy przebieg depolaryzacji i rozprzestrzeniania. Przesunięcie potencjału spoczynkowego błony komórkowej w kierunku wartości dodatnich skutkuje natomiast spadkiem szybkości narastania potencjału czynnościowego i powoduje zmniejszenie amplitudy fazy 0. Jest również przyczyną zwolnienia szybkości przewodzenia impulsu w sercu.

Potencjał czynnościowy (AP – action potential) to nagła, przejściowa zmiana stanu komórki z polaryzacji spoczynkowej w stan pobudzenia. Odpowiedzialne za to zjawisko są zmiany przewodnictwa błony komórkowej dla różnych jonów, związane z aktywacją kanałów jonowych, czego następstwem jest zmiana potencjału komórki. W przebiegu AP wyróżniamy następujące fazy:

- faza 0 – szybka depolaryzacja
- faza 1 – wczesna szybka repolaryzacja
- faza 2 – plateau
- faza 3 – końcowa szybka repolaryzacja
- faza 4 – potencjał spoczynkowy oraz spoczynkowa depolaryzacja.

Nieprawidłowości w czasie trwania tych faz oraz w ich amplitudzie mają ściśle przełożenie na arytmogenezę.

Faza 0 (szybka depolaryzacja, czyli narastanie potencjału) jest związana z aktywacją kanałów sodowych i wapniowych typu L. Podczas tej fazy dochodzi do inaktywacji kanałów potasowych I_{K1} . To właśnie ich nagłe zamknięcie powoduje, że początek AP ma kształt iglicowaty.

Faza 1 (wczesna szybka repolaryzacja) to szybki i krótki spadek AP zależny od aktywacji kanałów potasowych I_{to1} i chlorkowych; dochodzi wówczas do inaktywacji kanałów sodowych.

W fazie 2 (plateau) potencjał błony utrzymuje się na podobnym poziomie w wyniku konkurencyjnych przepływów jonów przez kanały potasowe typu I_{Ks} i I_{Kr} oraz chlorkowe na zewnątrz komórki i kanały wapniowe typu L do wewnątrz komórki. Ta część AP trwa różnie długo, nawet kilkaset milisekund.

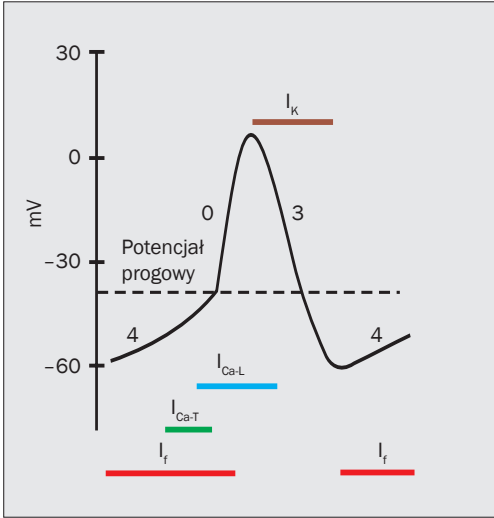
Faza 3 to końcowa szybka repolaryzacja. Potencjał czynnościowy od poziomu plateau przechodzi dość szybko do wartości potencjału spoczynkowego. Zależy od inaktywacji kanałów wapniowych typu L, aktywacji kanałów I_{K1} oraz dalszej aktywności I_{Ks} i I_{Kr} .

W fazie 4 (potencjał spoczynkowy) za utrzymanie potencjału błony w równowadze odpowiedzialny jest kanał potasowy I_{K1} . W komórkach rozrusznikowych węzła zatokowego faza 4 jest okresem powolnej spoczynkowej depolaryzacji. Za jej przebieg odpowiedzialne są kanały I_f oraz aktywujący się powoli kanał wapniowy typu L i T.

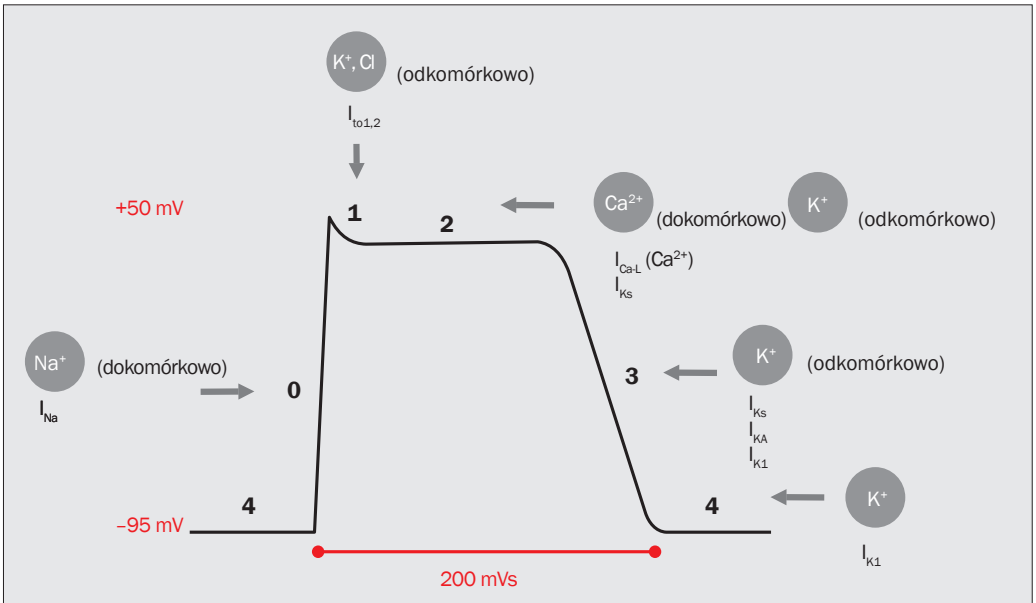
Potencjał czynnościowy ma pewne charakterystyczne cechy, o których warto pamiętać. Po pierwsze, czas jego trwania jest wypadkową pomiędzy napływem jonów do komórki (sodowych i wapniowych) a wypływem jonów z wnętrza komórki (jony potasowe). Tak więc wydłużenie czasu trwania AP może być związane ze zwiększeniem napływu lub zmniejszeniem wypływu jonów dodatnich. Za skrócenie czasu trwania AP natomiast odpowiada zmniejszenie napływu lub zwiększenie wypływu jonów dodatnich. Kształt AP oraz czas jego trwania zależą od wielu czynników fizjologicznych i patologicznych. Potencjał czynnościowy komórek węzła zatokowego różni się zasadniczo od potencjałów pozostałych komórek serca (ryc. 3 i 4).

Kolejne zróżnicowanie kształtu oraz czasu trwania AP stwierdza się w komórkach różnych warstw mięśnia sercowego (ryc. 5). Zależy ono od różnic w gęstości kanałów potasowych. W warstwie podnasierdziowej ilość kanałów I_{to1} jest kilkakrotnie większa niż w komórkach podśierdziowych, dlatego komórki nasierdziowe mają najbardziej zaznaczoną iglicę potencjału czynnościowego na granicy fazy 0 i 1. Komórki warstwy podnasierdziowej charakteryzują się najkrótszym czasem trwania potencjału czynnościowego, natomiast czas trwania AP jest najdłuższy w komórkach mięśniowych typu M (M-cells). Jest to związane z bardzo małą gęstością kanałów potasowych K_s , co powoduje wyraźne wydłużenie fazy plateau i tym samym całego potencjału czynnościowego. Jak widać na rycinie 5, różnice w czasie trwania AP pomiędzy warstwami mięśnia sercowego są obecne bez względu na częstotliwość rytmu serca, jego zwolnienie powoduje wyraźne ich zwiększanie się.

Kanały potasowe mają ważną cechę, która sprawia, że niewielkie zmiany gęstości poszczególnych kanałów czy ograniczenie ich funkcji nie powodują istotnych zmian w czasie trwania potencjału czynnościowego. Dzieje się tak dzięki mechanizmowi ochronnemu, który jest określanymi jako rezerwa repolaryzacji (repolarization reserve). Jest to nadaktywność jednego typu kanałów potasowych w przypadku dysfunkcji innego typu, spowodowanej wadą genetyczną lub przez leki blokujące kanały potasowe.



Rycina 3. Potencjał czynnościowy komórek rozrusznikowych węzła zatokowego. Wyższy (mniejsze wartości ujemne) niż w pozostałych komórkach potencjał progowy i różnica kształtu AP wynikają z dominującego udziału kanałów wapniowych w jego pierwszych fazach



Rycina 4. Potencjał czynnościowy komórek roboczych oraz układu przewodzącego. Potencjał progowy jest niższy (większe wartości ujemne) niż w komórkach węzła zatokowego. Kształt AP zależy od silnego prądu sodowego w jego pierwszej fazie

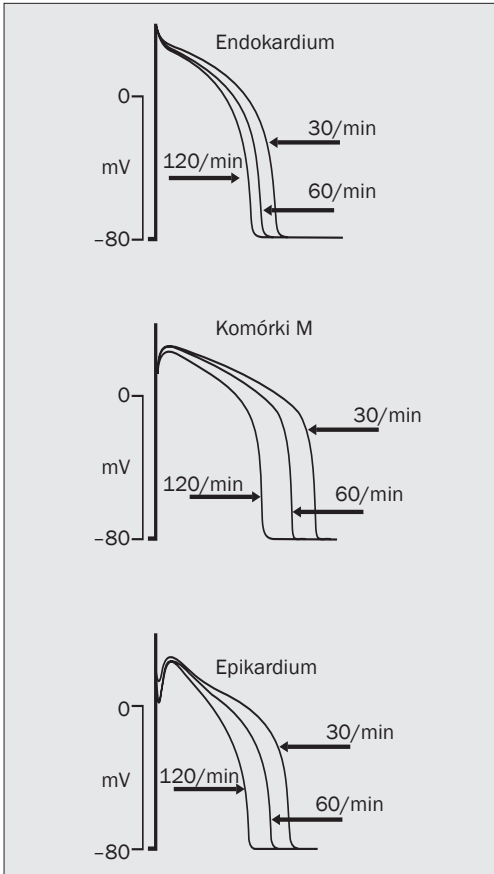
Zapewnia to utrzymanie równowagi pomiędzy prądem do- i odkomórkowym i powoduje, że komórki nie tracą zdolności do skracania czasu trwania AP podczas przyspieszania rytmu oraz wydłużania AP podczas zwalniania rytmu. Utrzymanie właściwego czasu trwania AP jest ważnym mechanizmem utrzymania jednorodności procesu repolaryzacji i zabezpiecza mięsień sercowy przed niektórymi postaciami arytmii, na przykład częstoskurczami komorowymi wielokształtnymi.

Zmiany w czasie trwania AP są również związane z zaburzeniami funkcji poszczególnych kanałów lub ich grup. Mutacja genów odpowiedzialnych za budowę i prawidłowe działanie kanałów potasowych I_{Ks} (typ 1 zespołu wydłużonego QT) powoduje wydłużenie czasu trwania fazy 2 i przez to całej

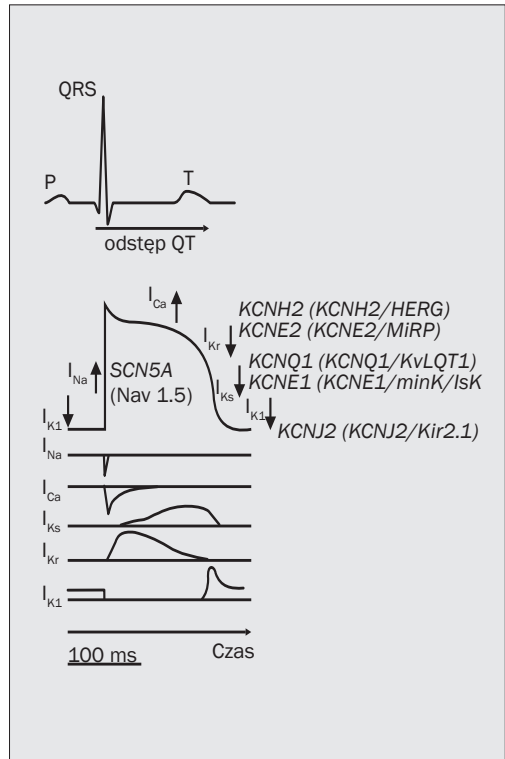
repolaryzacji. Podobnie mutacja genu *HERG*, odpowiedzialna za upośledzenie funkcji kanałów potasowych I_{Kr} , powoduje wydłużenie fazy 3, jak również całej repolaryzacji, sprzyjając powstawaniu częstoskurczów komorowych typu torsade de pointes (ryc. 6).

Udowodniono, że u chorych z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową dochodzi do wydłużenia fazy 3 potencjału czynnościowego wynikającego z dysfunkcji kanałów potasowych typu K1 (ryc. 7). Ponadto komórki niewydolnego serca tracą zdolność utrzymania adekwatnego do zmian częstości rytmu skracania lub wydłużania czasu trwania AP, co prowadzi do nadmiernego wydłużania AP w czasie zwolnień rytmu i/lub braku skracania się AP w czasie przyspieszania rytmu (ryc. 8). Takie zjawisko sprzyja powstawaniu arytmii komorowych.

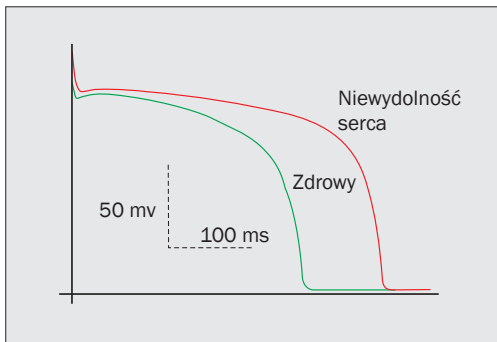
Należy pamiętać, że dysfunkcje kanałów jonowych są uwarunkowane nie tylko genetycznie, ale również mogą być związane z czynnikami odwracalnymi, jak niedokrwienie lub działanie leków, niekoniecznie kardiologicznych. Wzmożony wypływ jonów potasowych i tym samym skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego może pojawić się podczas niedokrwienia mięśnia sercowego. Z kolei antybiotyki makrolidowe (erytromycyna), leki przeciwpsychotyczne (haloperydol) czy przeciwgrzybicze (ketokonazol), hamując czynność kanałów potasowych Kr , prowadzą do wydłużenia czasu trwania AP i tym samym mogą prowadzić do wystąpienia nabytego zespołu wydłużonego QT.



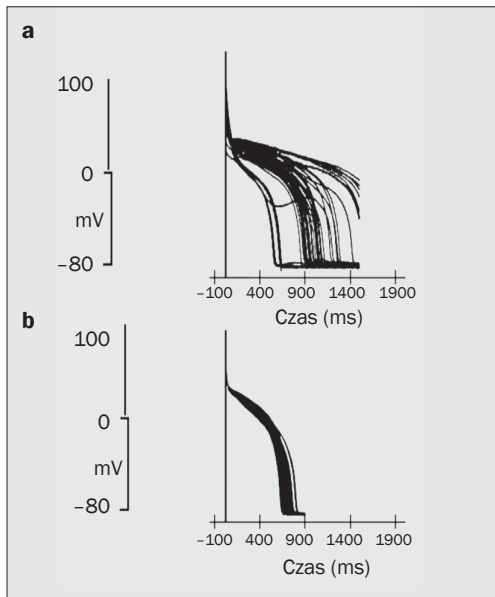
Rycina 5. Kształt oraz czas trwania AP w różnych warstwach mięśnia sercowego. Najkrótsze AP cechują komórki nasierdza, najdłuższe – komórki typu M. Zwolnienie rytmu powoduje nasilenie się tych różnic



Rycina 6. Wydłużenie czasu trwania AP może zależeć od różnych mutacji genowych, powodujących dysfunkcję różnych kanałów jonowych. We wszystkich sytuacjach punktem końcowym jest wydłużenie 2 i/lub 3 fazy AP



Rycina 7. Kształt i czas trwania AP u osoby zdrowej oraz u chorego z niewydolnością serca – istotne wydłużenie fazy 3 oraz całego potencjału



Rycina 8. Czas trwania AP przy różnej częstotliwości rytmu zatokowego: a) u chorego z niewydolnym sercem oraz b) u osoby zdrowej

PRAWIDŁOWY AUTOMATYZM KOMÓREK SERCA

Komórki, z których zbudowany jest układ bodźcotwórczo-przewodzący, różnią się istotnie od pozostałych komórek mięśnia sercowego pod względem morfologicznym, elektrofizjologicznym i czynnościowym. Wszystkie charakteryzują się automatyzmem, czyli zdolnością do samodzielnego wytwarzania impulsów, bez udziału bodźców zewnętrznych.

W warunkach fizjologicznych nadawcą rytmu jest węzeł zatokowy. Jego komórki mają mały ujemny potencjał spoczynkowy, co jest związane z brakiem kanałów potasowych K1. Potencjały czynnościowe charakteryzują się małą amplitudą, zależną głównie od kanałów wapniowych typu L. Konsekwencją tego jest kształt potencjału czynnościowego, wyraźnie różniący się od AP innych komórek, wolno narastająca faza 0 oraz krótszy czas trwania całego potencjału. Ważnym kanałem jonowym, występującym jeszcze tylko w komórkach węzła przedsionkowo-komorowego oraz komórkach układu Hisa-Purkiniego, jest kanał I_f . Odpowiada on za powstawanie dokomórkowego prądu niesionego przez jony Na i K, a aktywowany jest wskutek hiperpolaryzacji błony komórkowej. Tak więc im niższy jest jej potencjał, tym większe tempo aktywacji kanałów I_f . Narastanie potencjału błonowego, czyli zbliżanie się do wartości dodatnich, dezaktywuje ten kanał jonowy. Węzeł zatokowy jest strukturą wrażliwą na regulację autonomiczną. Wzrost napięcia włókien współczulnych powoduje przyspieszenie spoczynkowej depolaryzacji wskutek wzrostu aktywności kanałów I_f oraz kanałów wapniowych typu L. Z kolei aktywacja przywspółczulna powoduje zmniejszenie aktywności tych kanałów jonowych oraz – poprzez stymulację kanałów wrażliwych na acetylocholinę – wypływ jonów potasowych z komórki, co również zwalnia spoczynkową depolaryzację.

Węzeł zatokowy, wytwarzając impulsy elektryczne z największą częstotliwością, narzuca rytm wszystkim pozostałym leżącym niżej ośrodkom bodźcotwórczym oraz pozostałym komórkom mięśnia sercowego. W przypadkach, gdy dochodzi do nadmiernego, нефizjologicznego zmniejszenia częstości wytwarzania impulsów przez węzeł zatokowy, rolę nadawcy rytmu przejmuje ośrodek leżący poniżej. Powoduje to jednak pojawienie się rytmu o częstości niższej od fizjologicznej – są to najczęściej rytmy zastępcze z łącza przedsionkowo-komorowego lub układu Hisa-Purkiniego. Komórki łącza przedsionkowo-komorowego mają jeszcze jedną ważną cechę. Dzięki właściwościom elektrofizjologicznym przewodzą impulsy elektryczne bardzo wolno, co prowadzi do opóźnienia aktywacji komór w stosunku do aktywacji przedsionków (przewodzenie z dekrementem).

MECHANIZMY POWSTAWANIA ARYTMI

Mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie zaburzeń rytmu serca obejmują zaburzenia powstawania impulsów, zaburzenia ich przewodzenia oraz ich połączenie. Podział taki jest bardzo uproszczony, tym bardziej że nawet najnowocześniejsze metody badań elektrofizjologicznych nie pozwalają na precyzyjne określenie mechanizmów powstawania niektórych zaburzeń rytmu serca. Najczęściej analizuje się spontaniczne rozpoczęcie arytmii, jej zakończenie oraz reakcję na szybką stymulację (tzw. *overdrive*). Należy pamiętać, że wielokrotnie arytmia wyzwalana jest w jednym mechanizmie, a drugi powoduje jej podtrzymanie. Przykładowo częstoskurcz komorowy jednokształtny może zostać zainicjowany przez pobudzenie dodatkowe wynikające z patologicznego automatyzmu, a następnie rozwija się i utrzymuje dzięki mechanizmowi pobudzenia krążącego (*reentry*). Podstawowymi mechanizmami powstania zaburzeń rytmu serca są:

- zaburzenia tworzenia impulsu
 - zaburzenia fizjologicznego automatyzmu
 - nieprawidłowy automatyzm (automatyzm patologiczny)
 - aktywność wyzwalana
 - wczesne depolaryzacje następcze
 - późne depolaryzacje następcze
- zaburzenia przewodzenia impulsu
- pobudzenie krążące (*reentry*).

Zaburzenia tworzenia impulsu

Jak już wspomniano, węzeł zatokowy jest nadawcą rytmu, co ma związek z najszybszą spoczynkową depolaryzacją. W pozostałych strukturach układu bodźcotwórczo-przewodzącego w warunkach fizjologicznych tempo jej narastania jest wolniejsze, przez co struktury te są rozładowywane przez impuls z węzła zatokowego, zanim osiągną poziom własnej spontanicznej depolaryzacji. Dzięki temu w układzie bodźcotwórczym istnieje ścisła hierarchia funkcji rozrusznikowych. Węzeł zatokowy jest ośrodkiem nadrzędnym, a wszystkie skupiska komórek o cechach rozrusznikowych zlokalizowane poza węzłem zatokowym są określane jako rozruszniki podrzędne lub zastępcze. Wśród nich w warunkach fizjologicznych również jest hierarchia w zakresie częstości rytmu, jaką mogą generować. Łączę przedsiorkowo-komorowe wytwarza rytmy o częstości niższej niż ośrodki zlokalizowane w przedsiorkach, ale wyższej niż ośrodki komorowe. Stymulacja współczulna, na przykład w czasie stresu lub wysiłku fizycznego, zwiększa dokomórkowy prąd wapniowy, wzmagając aktywność węzła zatokowego. Podobnie zachowują się rozruszniki zastępcze zlokalizowane w łączu AV oraz w komorach, jednak hierarchia funkcji rozrusznikowej zostaje zachowana. Niemniej w sytuacjach chorobowych nadmierna aktywność rozruszników pozazatokowych może doprowadzić do przejścia przez nie funkcji rozrusznikowej serca – zasada hierarchii przestaje wówczas obowiązywać. Może się tak wydarzyć w czasie długotrwałego niedokrwienia lub po zastosowaniu nadmiernych dawek glikozydów naporstnicy (w obu sytuacjach dochodzi do istotnego niedoboru ATP, co z kolei prowadzi do zmniejszenia aktywności pompy sodowo-potasowej). Powoduje to zmniejszenie ładunku prądu dokomórkowego i tym samym zwiększenie prądu dokomórkowego w czasie rozkurczu. Skutkiem tego może być wzrost aktywności i częstości pobudzeń generowanych przez rozruszniki zastępcze. Również hipokaliemia, zmniejszając aktywność pompy sodowo-potasowej, może zwiększać aktywność ośrodków rozrusznikowych pozazatokowych. Innym ważnym mechanizmem zwiększającym aktywność ośrodków rozrusznikowych jest sprzężenie mechano-elektryczne. Rozciąganie mechaniczne mięśniówki serca, wskutek zmniejszenia polaryzacji błony komórkowej, zależne od wrażliwych na rozciąganie kanałów potasowych i chlorkowych, powoduje wzrost automatyzmu komórek układu Hisa-Purkinjego.

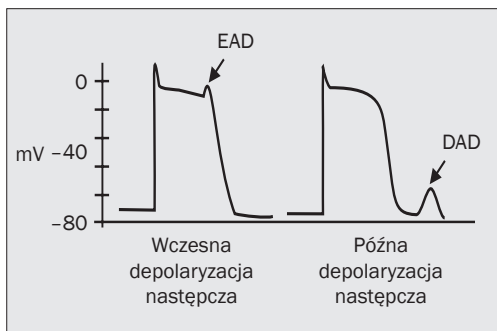
Komórki robocze mięśnia sercowego nie wykazują w warunkach fizjologicznych spoczynkowej depolaryzacji, co nie oznacza, że nie mają takich zdolności. W niektórych sytuacjach, np. w przypadku niedokrwienia, zwiększa się potencjał spoczynkowy (czyli następuje przesunięcie od wartości ujem-

nych w kierunku dodatnich), co może powodować ujawnianie się nieprawidłowego automatyzmu, występującego najczęściej we włóknach Purkiniego. Wzrost potencjału spoczynkowego (w układzie Purkiniego są to wartości -60 mV lub wyższe) powoduje zmianę aktywności kanałów wapniowych oraz potasowych. Aktywność ogniska cechującego się patologicznym automatyzmem jest zależna od wartości potencjału spoczynkowego. Oznacza to, że jego częstość jest tym wyższa, im bardziej dodatni potencjał spoczynkowy. Zaburzeniami rytmu, które powstają w takim mechanizmie, są wolne rytmy przedsionkowe oraz węzłowe, zastępcze rytmy komorowe, niektóre postaci częstoskurczów przedsionkowych oraz przyspieszone rytmy węzłowe (nienapadowy częstoskurcz z łącza), parasyistolie oraz czynne rytmy komorowe.

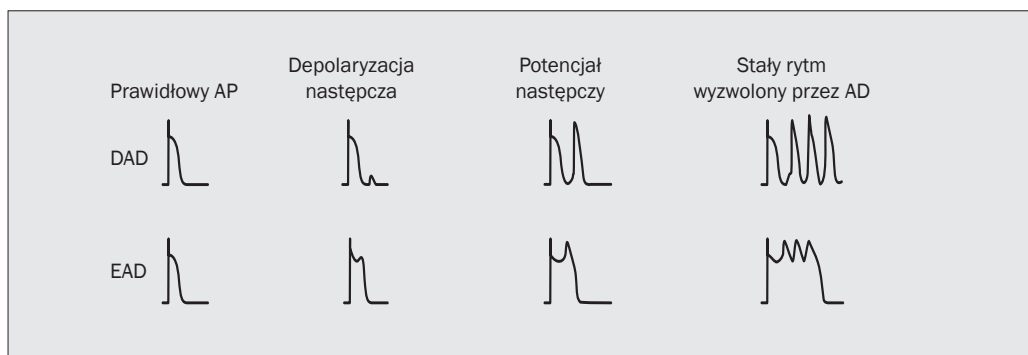
Bardzo ważnym mechanizmem arytmogenezy jest aktywność wyzwalana. Nie jest ona generowana przez automatyczny mechanizm, taki jak depolaryzacja spoczynkowa, ale ma ścisły związek z poprzedzającym jej wystąpienie impulsem. Depolaryzacje następcze mogą pojawiać się w okresie trwającej repolaryzacji, w jej fazie 2 (typ 1) lub w fazie 3 (typ 2) i są określane jako wczesne depolaryzacje następcze (EAD - early afterdepolarization). Mogą pojawiać się również w fazie 4, czyli po zakończeniu repolaryzacji. Wtedy określane są jako późne depolaryzacje następcze (DAD - delayed afterdepolarization) (ryc. 9).

Mechanizmy jonowe powstawania EAD nie zostały ostatecznie poznane. Uważa się, że powstawanie EAD typu 1 jest związane z reaktywacją kanałów wapniowych typu L, natomiast typ 2, pojawiający się przy potencjale błony około -60 mV ma związek z aktywnością wymiennika sód-wapń, a w jego powstawaniu może brać udział prąd sodowy. W sytuacji, gdy amplituda EAD jest wystarczająco duża, uaktywnia się dokomórkowy prąd depolaryzujący, co może doprowadzić do wyzwolenia kolejnego potencjału czynnościowego jeszcze przed zakończeniem repolaryzacji poprzedniego. W sprzyjających warunkach wyzwolony przez EAD potencjał może generować kolejne, tworzące regularny rytm. Aktywność ta może trwać do chwili, gdy repolaryzacja ostatniego potencjału przywróci prawidłową wartość potencjału błonowego (ryc. 10). Powstawaniu EAD sprzyjają głównie zwolnienie rytmu oraz wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego.

Późne depolaryzacje następcze powstają w sytuacjach, w których dochodzi do przeładowania komórek mięśnia sercowego jonami wapnia. W warunkach fizjologicznych jony Ca napływają do komórki przez kanały wapniowe typu L, a ich zwiększające się stężenie wewnątrzkomórkowe indukuje dodatkowe uwalnianie wapnia z obszaru retikulum sarkoplazmatycznego. Ten wzrost stężenia wapnia indukuje sekwencję skurczu komórki. W okresie repolaryzacji jony wapnia są przesuwane na zewnątrz komórki oraz do wnętrza retikulum. Wzrost stymulacji współczulnej czy hiperkalcemia, prowadząc do nadmiernego gromadzenia się Ca w retikulum, mogą spowodować ponowne, gwałtowne uwalnianie wapnia, a co za tym idzie - wystąpienie przejściowego dokomórkowego prądu, najpewniej sodowego. Dokomórkowy napływ jonów dodatnich może doprowadzić do osiągnięcia wartości potencjału progowego i wyzwolić potencjał czynnościowy. Powstawaniu DAD sprzyjają głównie przyspieszenie rytmu, zarówno sponta-



Rycina 9. Oscylacje potencjału czynnościowego w 2 lub 3 fazie - wczesne depolaryzacje następcze (EAD) oraz w 4 fazie - późne depolaryzacje następcze (DAD)



Rycina 10. Potencjał następczy, wywołony zarówno przez wczesne depolaryzacje następcze (EAD), jak i późne depolaryzacje następcze (DAD), może w sprzyjających warunkach inicjować regularny rytm, trwający do chwili, gdy potencjał czynnościowy nie osiągnie wartości z okresu fizjologicznej depolaryzacji

Tabela 2. Amplituda wczesnej depolaryzacji następczej (EAD) oraz późnej depolaryzacji następczej (DAD) w różnych sytuacjach

| Sytuacja | Amplituda EAD | Amplituda DAD |
|-------------------------------|---------------|---------------|
| Wydłużenie cyklu rytmu | Wzrost | Zmniejszenie |
| Wydłużenie czasu trwania AP | Wzrost | Zmniejszenie |
| Redukcja potencjału błonowego | Wzrost | Zmniejszenie |
| Antagoniści jonów sodu | Brak wpływu | Zmniejszenie |
| Antagoniści jonów wapnia | Zmniejszenie | Zmniejszenie |
| Aktywacja współczulna | Wzrost | Wzrost |

niczne, jak i stymulacyjne, wzrost aktywności współczulnej oraz niedokrwienie. W tabeli 2 przedstawiono podstawowe różnice pomiędzy obydwoma rodzajami depolaryzacji następczych.

Arytmia związana z EAD jest częstoskurcz torsade de pointes u chorych z zespołem wydłużonego QT. EAD mogą również stwarzać korzystne warunki do wyzwalania częstoskurczów o mechanizmie nawrotnym. Z kolei z powstawaniem DAD są związane arytmie przedsionkowe oraz komorowe wyzwalające się podczas wysiłku fizycznego, w czasie niedokrwienia i zawału oraz częstoskurcze katecholaminozależne u chorych z mutacją genów kodujących budowę receptora rianodynamicznego, odpowiedzialnego za właściwą cyrkulację wewnątrzkomórkową wapnia.

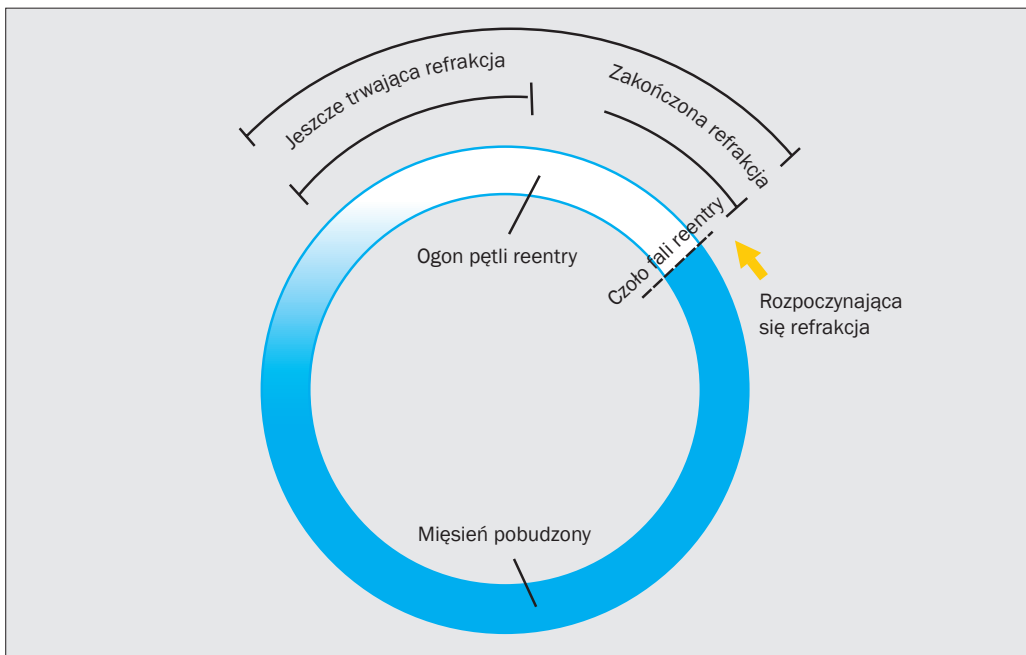
Zaburzenia przewodzenia impulsu i reentry

Zaburzenia przewodzenia impulsu mogą spowodować zwolnienie jego przewodzenia, brak przewodzenia, jak również mogą prowadzić do wystąpienia częstoskurczów w mechanizmie reentry. Szybkość przewodzenia impulsu zależy od prędkości narastania fazy 0 oraz od pobudliwości otaczającej tkanki i geometrii tej tkanki. Prędkość narastania fazy 0 zależy z kolei od wartości potencjału spoczynkowego i progowego. Im jest on wyższy, tym prędkość fazy 0, zależnej od inaktywujących się przy wyższych wartościach potencjału błonowego kanałów sodowych, jest mniejsza. Wysoka wartość potencjału błonowego może być również skutkiem niezakończonych jeszcze refrakcji mięśnia. Przykładem zaburzeń przewodzenia związanych z tym ostatnim mechanizmem są nieprzewiedzione pobudzenia przedsionkowe lub pobudzenia nadkomorowe przewodzone z aberracją.

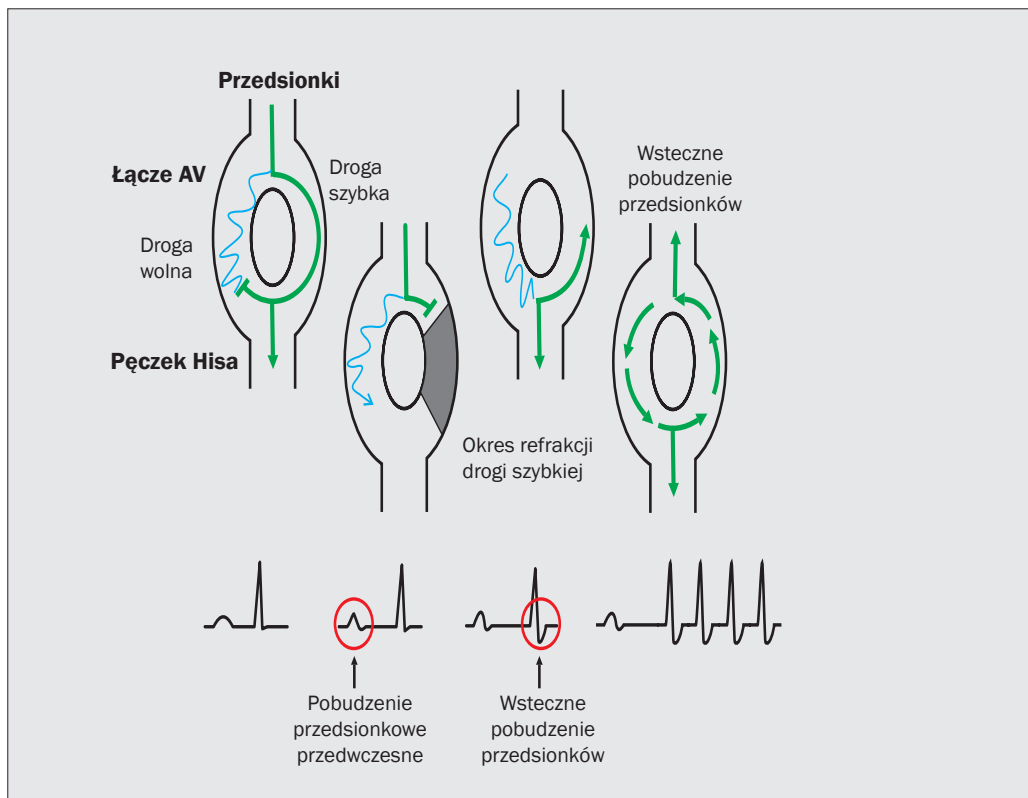
W warunkach fizjologicznych impuls wychodzący z węzła zatokowego powoduje sekwencyjną depolaryzację mięśnia przedsionków, a następnie komór. Może się jednak zdarzyć, że w sercu pozostanie jakiś

jego fragment, który nie ulegnie pobudzeniu. Będzie on gotowy do pobudzenia w dowolnym momencie, w przeciwieństwie do otaczającego go mięśnia, pozostającego w okresie refrakcji całkowitej. Może się również okazać, że fragment mięśnia sercowego zakończy refrakcję wcześniej niż otaczająca go tkanka i również będzie gotowy do ponownego pobudzenia. W obu tych sytuacjach opisywany fragment mięśnia po pobudzeniu może ponownie pobudzić otaczający go obszar, w którym zakończył się właśnie proces refrakcji. Tego rodzaju krążenie impulsu pomiędzy strukturami serca jest nazywane pobudzeniem krążącym w mechanizmie reentry. Najprościej można ten mechanizm określić jako krążenie pobudzenia po drodze kolistej (stałe powracające do punktu wyjścia) i pobudzające ponownie to miejsce, co zapewnia ciągłość propagacji impulsu (ryc. 11). Podstawowym warunkiem utrzymania się pobudzenia nawrotnego jest uzyskanie przez szerzący się impuls takiej prędkości, która pozwoli mu dotrzeć do punktu wyjścia w chwili, gdy uzyska ono zdolność ponownego pobudzenia, czyli zakończy się okres refrakcji. Jeżeli prędkość będzie zbyt duża, czoło fali reentry osiągnie ten punkt przed zakończeniem refrakcji, co spowoduje jej wygaszenie. Drugim warunkiem powstania pętli reentry jest obecność w początkowym okresie bloku jednokierunkowego, który umożliwi pozostanie fragmentu mięśnia w gotowości do pobudzenia. Najlepszym przykładem jest mechanizm inicjujący częstoskurcz nawrotny w łączu przedsionkowo-komorowym (ryc. 12). Przedwczesne pobudzenie przedsionkowe, natrafiając na refrakcję drogi szybkiej (jej czas refrakcji jest dłuższy), przewodzone jest jedynie drogą wolną. Przewodzenie to jest „wolne”, i jeżeli czas przewodzenia będzie na tyle długi, aby zakończyła się refrakcja drogi szybkiej, pobudzenie może powrócić w kierunku przedsionków i jeżeli czas tego przewodzenia będzie nieco dłuższy od refrakcji drogi wolnej, ponownie ją pobudzić, inicjując w ten sposób nawrotny częstoskurcz w łączu AV. Podsumowując, do inicjacji i utrzymania częstoskurczu nawrotnego potrzebne są:

- podłoże - obszar z drogami przewodzącymi impuls z różnymi prędkościami o różnych okresach refrakcji
- jednokierunkowy blok przewodzenia



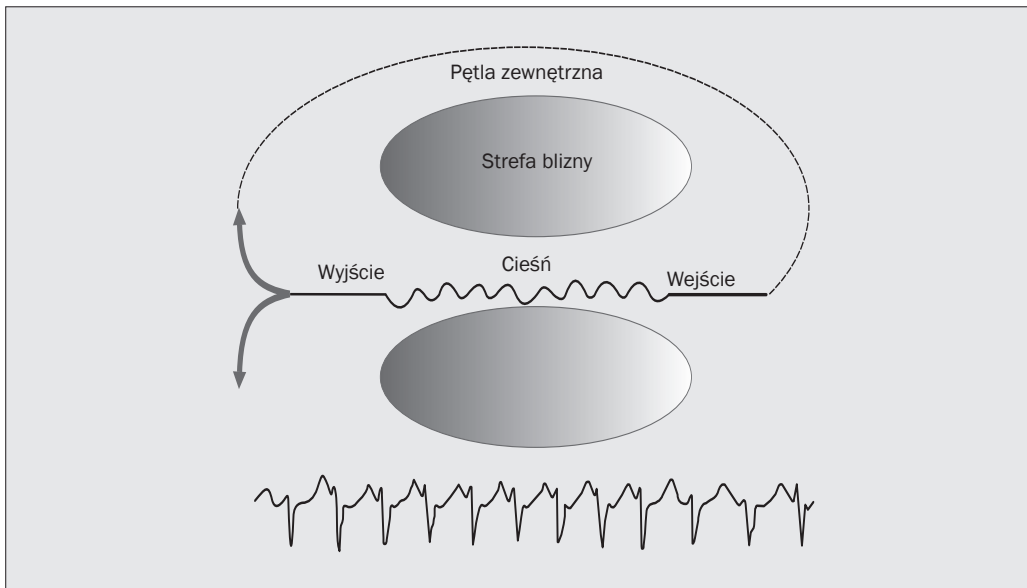
Rycina 11. Model pętli pobudzenia nawrotnego. Czoło fali reentry może rozprzestrzeniać się w mechanizmie nawrotnym tylko wtedy, gdy będzie pobudzać tkankę o zakończonej refrakcji



Rycina 12. Model inicjacji i podtrzymania częstoskurczu nawrotnego w łączy przedsionkowo-komorowym. Opis w tekście

- obszar wolnego pobudzenia (w opisanym przykładzie jest to droga wolna)
- czynnik wyzwalający – pobudzenie przedwczesne, które jest przewodzone w jednym fragmencie mięśnia, a w drugim, będącym w okresie refrakcji, zostaje zablokowane
- centralny obszar bloku – obszar tkanki niepobudliwej, wokół którego krąży impuls (w przypadku częstoskurczu nawrotnego u chorych po zawale mięśnia sercowego może to być blizna pozawałowa – ryc. 13).

Częstoskurcze podtrzymywane w mechanizmie reentry mogą krążyć po obwodach anatomicznych lub obwodach czynnościowych, utworzonych przez niejednorodną elektrofizjologicznie tkankę mięśnia sercowego. Przykładem arytmii powstającej na obwodzie anatomicznym są: częstoskurcz nawrotny w łączy AV, częstoskurcz wywodzący się z układu Hisa-Purkiniego (częstoskurcz pęczkowy), częstoskurcze nawrotne przedsionkowo-komorowe w zespole Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW) oraz niektóre częstoskurcze pozawałowe. Obwody czynnościowe są najczęściej małe i niestabilne, fala reentry może się dzielić, wytwarzając w sprzyjających warunkach kolejne okręgi pobudzeń nawrotnych. Długość pętli pobudzenia zależy głównie od okresu refrakcji tkanki, którą obwód obejmuje. Pobudzenia są najczęściej krótkie, co powoduje, że częstoskurcze utrzymujące się w tym mechanizmie mają wysoką częstotliwość. Kształt pętli reentry nie zależy od struktur anatomicznych i może się zmieniać. Niektóre formy reentry są określane jako: ósemki, odbicie fali aktywacji, fala spiralna (rotor), fala wirowa. Te ostatnie są wymieniane wśród mechanizmów podtrzymywania arytmii, opisywanych u chorych z migotaniem przedsionków. W ostatnich latach podkreśla się również znaczenie zaburzeń rozprzestrzeniania się pobudzenia w mięśniu sercowym (zaburzenia



Rycina 13. Model częstoskurczu w mechanizmie reentry wokół blizny pozawałowej

w okresie depolaryzacji). Ich odzwierciedleniem w zapisie EKG jest obecność pofragmentowanych zespołów QRS (QRSp). Widoczne są wtedy różnej wielkości, ale wyraźnie, zazębienia w obrębie ramion wstępujących lub zstępujących załamka R i/lub S. Mogą one występować zarówno w obrębie „wąskich”, jak i „szerokich” zespołów QRS. Ich obecność wynika z istotnego zwolnienia przebiegu depolaryzacji na obrzeżach blizny zawałowej (u chorych z niedokrwionym uszkodzeniem serca) lub stref zwłóknienia (inne jednostki chorobowe związane z włóknieniem miokardium to m.in. kardiomiopatia rozstrzeniowa, sarkoidoza serca). Badania sugerują, że obecność takich zaburzeń procesu depolaryzacji może sprzyjać inicjowaniu częstoskurczów komorowych przebiegających w mechanizmie re-entry.

ZAPAMIĘTAJ!

- Przemieszczanie się jonów przez błonę komórkową nie jest przypadkowe. Odbywa się w sposób bierny, zgodnie z różnicą stężeń, lub w sposób czynny, wspomagany energetycznie, niezależnie od różnicy stężeń. Wędrowką jonów zawiadują wyspecjalizowane struktury białkowe błony komórkowej: pompy jonowe, wymienniki oraz kanały jonowe.
- Wartość potencjału spoczynkowego zmienia się, kiedy występują zaburzenia elektrolitowe, pod wpływem leków lub wskutek niedokrwienia. Wartość ta determinuje szybkość narastania potencjału czynnościowego oraz szybkość przewodzenia impulsu w sercu. Im większe są ujemne wartości potencjału spoczynkowego, tym większa amplituda, szybszy przebieg depolaryzacji i rozprzestrzeniania impulsu. Im mniejsze wartości ujemne – tym wolniejsze narastanie potencjału i mniejsza prędkość propagacji impulsu.
- Wyróżniamy cztery fazy potencjału czynnościowego:
 - faza 0 – szybka depolaryzacja
 - faza 1 – wczesna szybka repolaryzacja
 - faza 2 – plateau
 - faza 3 – końcowa szybka repolaryzacja
 - faza 4 – potencjał spoczynkowy oraz spoczynkowa depolaryzacja.

- Wśród mechanizmów arytmogenezy wyróżniamy:
 - zaburzenia tworzenia impulsu
 - zaburzenia fizjologicznego automatyzmu
 - nieprawidłowy automatyzm (automatyzm patologiczny)
 - aktywność wyzwalaną (wczesne depolaryzacje następcze i późne depolaryzacje następcze)
 - zaburzenia przewodzenia impulsu
 - pobudzenie krążące (reentry).
- Częstoskurcze podtrzymywane w mechanizmie reentry mogą krążyć po obwodach:
 - anatomicznych: AVRT, AVNRT, częstoskurcze pozawałowe
 - opartych na niejednorodności elektrofizjologicznej tkanki mięśnia sercowego (obwody czynnościowe: migotanie, trzepotanie przedsionków).